UNIVERSITE PARIS V — RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

Année 1975 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Olivier de LOUBENS
Né le 29 mars 1950 à Boulogne

Présentée et soutenue publiquement le

COLITES SECONDAIRES A L'ADMINISTRATION DE LINCOMYCINE OU DE CLINDAMYCINE

Président de Thèse : Monsieur C. BÉTOURNÉ, Professeur

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS - 6e
1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548106_0031

UNIVERSITE PARIS V — RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

Année 1975 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Olivier de LOUBENS
Né le 29 mars 1950 à Boulogne

Présentée et soutenue publiquement le

COLITES SECONDAIRES A L'ADMINISTRATION DE LINCOMYCINE OU DE CLINDAMYCINE

Président de Thèse : Monsieur C. BÉTOURNÉ, Professeur

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS - 6e
1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon père,

A ma mère,

A mes soeurs,

A mes amis.

A Sophie, ma fiancée.

A mon Maître, le Professeur C. BETOURNE
Chef de Service de médecine de l'hôpital Ambroise Paré
Doyen de la Faculté de Médecine PARIS-OUEST

qui m'a fait le grand honneur de présider cette thèse.

Au Docteur J. COULBOIS

Chef de clinique-assistant du Service du Professeur C.Betourné

que je remercie de l'aide précieuse qu'il m'a apportée.

Au Docteur A. BERGUE

Chef de travaux du Laboratoire d'anatomo-pathologie de l'hôpital Ambroise PARE

que je remercie de sa fructueuse collaboration.

A mon maître, le Professeur A. CORNET

Chef de service de gastro-entérologie de l'Hôpital Laënnec

A mes Maîtres.

COLITES SECONDAIRES A L'ADMINISTRATION DE LINCOMYCINE OU DE CLINDAMYCINE

-:-

Aux manifestations intestinales des antibiotiques, maintenant bien connues telles :

- la diarrhée simple
- la rare entérocolite grave le plus souvent à staphylocoques,

il est nécessaire d'ajouter une complication récemment décrite : la colite aiguë, en règle pseudomembraneuse, secondaire à l'administration de lincomycine ou de son dérivé, la clindamycine. Sa survenue n'est nullement exceptionnelle si l'on se réfère aux nombreuses publications parues ces deux dernières années dans la littérature anglo-saxonne faisant état de cette complication originale.

Nous nous proposerons, ici, d'en faire une étude clinique et paraclinique et d'en apprécier le pronostic ; puis nous envisagerons les possibilités thérapeutiques et les hypothèses étiopathogéniques que l'on peut formuler actuellement.

Mais auparavant, nous rapporterons un cas de colite aiguë provoquée par l'administration parentérale de lincomycine, observée dans le service du Professeur BETOURNE.

OBSERVATION

-:-

Il s'agit d'une femme de 70 ans, souffrant depuis 10 ans d'une coxarthrose bilatérale qui s'aggrave progressivement depuis un an.

Dans ses antécédents existent :

- un infarctus du myocarde en 1963
- une hernie hiatale connue depuis longtemps et n'entrainant que peu de troubles, à part une hémorragie digestive consécutive à une prise d'aspirine en 1965, traitée médicalement. Son origine réelle n'avait pas été prouvée endoscopiquement.
- des problèmes veineux au membre inférieur gauche avec ulcère variqueux et phlébite. Cependant en août 1973, l'état veineux local est satisfaisant et l'ulcère est cicatrisé.

En août 1973, l'indication d'une prothèse totale de la hanche gauche est posée. L'intervention a lieu le 16 août : les suites sont satisfaisantes, sous anticoagulants et sans antibiothérapie.

La patiente est revue en novembre 1973. La hanche gauche est indolore. Par contre elle est très invalidée par la coxarthrose droite. De plus, elle se plaint de douleurs nocturnes intenses.

En décembre 1973, la malade fait une nouvelle hématémèse rattachée à sa hernie hiatale à la suite d'un traitement au Profenid. Cet accident nécessite une transfusion et fait prescrire comme seul antalgique de la Clométacine.

En février 1974, l'indication de la prothèse de la hanche droite est posée et la malade est opérée le 15 de ce mois. L'intervention se passe aussi bien que la première. L'antibiothérapie par la Lincocine est commencée au cours de l'intervention à la dose d'une ampoule en perfusion. Cet antibiotique est poursuivi à raison de 2 ampoules par voie intraveineuse dans les 24 premières heures puis par voie intramusculaire à la même dose pendant six jours.

Le 20 février, c'est-à-dire au 5e jour post-opératoire, apparaissent des douleurs coliques et une diarrhée : ces signes entraînent l'arrêt de la lincocine. La température jusqu'alors subnormale, s'élève à 39º C. La diarrhée est faite de 6 à 10 selles liquides par jour avec du sang et des glaires.

Aucun signe local au niveau de la cicatrice ne peut expliquer cette fièvre ; l'examen du thorax ne révèle aucun foyer clinique ou radiologique. Il n'y a pas d'infection urinaire ni de signe de phlébite (la patiente est sous Calciparine). A la numération - formule sanguine se fait jour une hyperleucocytose à 11400 dont 85 % de polynucléaires neutrophiles. Avant l'intervention, la numération ne montrait que 4000 globules blancs et 62 % de polynucléaires neutrophiles.

Cet état infectieux était donc à rattacher à la diarrhée qui, elle-même, faisait soulever trois éventualités :

- simple diarrhée des antibiotiques,
- colite à la lincomycine
- ou existence d'une diverticulite antérieure. Mais cette dernière éventualité était peu probable sur les données de l'examen clinique : la malade ne présentait pas, en effet, de douleur abdominale localisée.

Du 22 février au 1er mars, un traitement par Ultra-levure, Elixir parégorique et Diarsed n'apporte aucune amélioration. Les hémocultures et les coprocultures se sont toutes avérées négatives.

Un traitement par la Salazopyrine des lavements de Betnésol est alors institué du 2 au 13 mars.

Afin de prévenir d'éventuels accidents au niveau de sa hernie hiatale, la patiente reçut un pansement gastrooesophagien et du Prantal. En outre, lui était administrée de la Calciparine remplacée les 4 et 5 mars par le Sintrom à la dose de 1 comprimé par 24 heures.

Sous ce traitement, entre le 2 et le 8 mars, l'évolution semble satisfaisante. La diarrhée décroit à 3 selles liquides par jour ; les douleurs coliques s'estompent et la fièvre décroche de 39º C pour s'installer autour de 37º5 C.

Le diagnostic est confirmé pendant cette période par un

lavement baryté qui montre des images d'ulcérations au niveau de tout le colon avec un aspect pavimenteux du sigmoïde. Il n'y a pas de diverticule et le côlon se distend parfaitement. Enfin il n'existe pas de rétrécissement. Cet aspect est bien celui d'une colite ulcéreuse.

Ce diagnostic radiologique ne peut être confirmé endoscopiquement : les difficultés de préparation empêchent la coloscopie. La rectoscopie ne montre que 10 cm d'ampoule rectale dont la muqueuse est recouverte de glaires et de matières liquides venant de plus haut.

A partir du 8 mars, la température remonte à 38º C et plus. Ce jour là, le temps de Quick est à 14 %. Le Sintrom est alors diminué à un demi comprimé par jour. A la numération, une hyperleucocytose à 12000 se maintient, mais il n'y a pas d'anémie comme en témoigne le taux d'hémoglobine à 14 grammes. Une étude de l'hémostase ne montre pas de signe de coagulation intravasculaire.

Le 12 mars, la malade fait un malaise avec une chute de la pression artérielle à 9, un pouls petit et rapide à 150, dex extrémités froides et cyanosées et une polypnée. L'électrocardiogramme est inchangé, ne montrant que les lésions de nécrose ancienne. Le diagnostic d'embolie pulmonaire évoqué cliniquement n'est pas confirmé par un cathétérisme droit. L'hémogramme et la mise en place d'une sonde gastrique éliminent alors une éventuelle hémorragie digestive haute. La diarrhée persiste. Ce

collapsus est résolutif après transfusion de 500 cc de sang. Mais se reproduit en même temps que surviennent une hématémèse et une hémiplégie. Le temps de Quick est à 10 %. Malgré le passage de la malade en réanimation depuis 48 heures, le décès survient.

L'autopsie révèle un côlon distendu par un contenu aérique. A l'ouverture, les lésions s'étendent sur tout le côlon (droit et gauche) : elles sont constituées par d'innombrables petites formations polypeuses ou polypoïdes saillantes ne dépassant pas quelques millimètres de hauteur, sur un fond muqueux apparemment normal. En effet on ne note pas d'ulcération entre les petits polypes. Ces formations polypoïdes sont enduites d'un matériel hémorragiques (cf. photos). L'intestin grêle offre un aspect normal. Du liquide fécaloïde est retrouvé dans le duodénum, l'estomac et l'oesophage.

Enfin, il n'existe ni embolie pulmonaire, ni infarctus myocardique récent, ni même d'hémorragie cérébrale ou méningée. Par contre on découvre des varices rompues du bas eosophage, vraisemblablement responsables de l'hémorragie digestive.

Une étude histologique des fragments coliques a été pratiquée. En voici le compte rendu (Dr Bergue).

"Plusieurs fragments ont été prélevés et inclus dans la paraffine. Les images observées sont identiques quels que soient le fragment et la localisation examinés. En effet, la

muqueuse colique est parsemée de petites formations saillantes pseudopolypeuses extrêmement hémorragiques et enduites en surface d'un épais matériel fibrino-hématique et leucocytaire ; au niveau de certaines de ces formations, ce matériel fibrino-nécrotique de surface semble seul responsable du relief polypöide. Ailleurs, au sein de la saillie hémorragique on note l'existence de glandes nécrotiques distendues, séparées par un chorion très inflammatoire et lui-même fibrino-hémorragique. Aucune de ces formations ne comporte d'épithélium encore reconnaissable en surface : elles sont toutes ulcérées. Rappelons que toutes ces formations sont purement exophytiques, ne s'accompagnant d'aucune infiltration profonde. La muqueuse colique, entre ces reliefs polypeux, offre une épaisseur et une structure histologiquement normales (cf. photos).

Au total, l'aspect histologique est celui d'une colite pseudo-polypeuse et ulcéro-nécrosante".

Nous avons retrouvé, dans la littérature récente, plus de 70 observations de colite survenant après administration de lincomycine ou de son dérivé 7 chloro 7 deoxy : la clindamycine, antibiotiques appartenant au groupe des macrolides.

- 40 colites sont provoquées par la clindamycine prescrite per os
- 30 par la lincomycine, par voie orale pour les deux tiers et en intramusculaire pour un tiers.

Notre étude portera sur l'ensemble de ces observations.
L'affection touche aussi bien les hommes que les femmes.

Elle peut se rencontrer à tous les âges, avec une moyenne aux environs de la cinquantaine. En effet, Pittman et coll. ont rapporté l'observation d'un garçon de 10 ans atteint de colite après administration de Lincomycine per Os pour le traitement d'une ostéomyélite aiguë. A l'opposé, Tedesco et coll. ont publié l'observation d'une femme de 85 ans qui présenta une colite après avoir reçu de la Clindamycine par voie orale.

Comme nous le verrons, l'âge conditionne pour une partie le pronostic de la maladie.

Pour ce qui concerne les antécédents de chacun des patients, il est intéressant de constater qu'ils sont rarement de nature digestive :

- ainsi, dans deux cas, il existait une diverticulose colique ; dans un autre cas il s'agissait d'une amibiase intestinale datant de 3 ans apparemment guérie ; enfin, dans quelques observations, on retrouvait la notion de constipation chronique, qui, pour Pittman, favoriserait les formes sévères de la maladie.

Quant aux antécédents extradigestifs, ils ne semblent pas influencer la fréquence de survenue de cette affection colique iatrogène ; par contre les maladies chroniques préexistantes aggravent la sévérité et par là le pronostic de la colite, nous y reviendrons.

Nous insisterons aussi sur le fait que :

- d'une part, la majorité des patients, au moins les deux tiers, ont reçu l'un des deux antibiotiques, soit à titre prophylactique pour extraction dentaire ou petite intervention chirurgicale, soit pour des infections mineures où l'indication de la prescription de ces antibiotiques était pour le moins discutable, telles :
  - une acné, un syndrome grippal
  - une sinusite, une trachéite, une bronchite
  - ou bien encore une otite ou une angine

  (alors que ces patients étaient par ailleurs bien portants).

- d'autre part, la posologie standart était toujours respectée, ne dépassant pas un gramme par jour pour la clindamycine orale,

deux grammes par jour pour la lincomycine orale et 1200 mg par 24 heures pour la lincomycine parentérale ; les quantités administrées étaient toujours correctement fractionnées.

La durée de l'antibiothérapie était comprise entre 4 et 15 jours avec une moyenne de 10 jours, exception faite de l'observation déjà mentionnée de ce garçon de 10 ans atteint d'ostéomyélite aiguë et traité pendant un mois par la lincomycine per Os.

La symptomatologie clinique de la colite secondaire à l'administration de lincomycine ou de clindamycine est tout à fait superposable à celle d'une poussée aiguë de colite ulcéreuse :

- avec un début brutal marqué par une diarrhée souvent sévère, faite de 5 à 25 selles par jour, volontiers aqueuses et contenant fréquemment du mucus. Parfois il s'agit de selles molles. Surtout cette diarrhée est souvent sanglante. Sur ce point précis, il est à noter que Pittman et coll., dans les 16 observations de colite après lincomycine per Os, retrouve d'une façon constante et au minimum un saignement occulte.

- A cette diarrhée s'associent généralement des douleurs abdominales à type de crampes, d'intensité variable, diffuses ou localisées à la fosse iliaque droite ou gauche, avec parfois ténesme anal.

- Les nausées et les vomissements sont rares.

- La température est normale dans la majorité des cas, mais il n'est pas exceptionnel de retrouver une fièvre aux alentours de 38º C - 39º C, précédée de frissons et s'accompagnant d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles en règle modérée, entre 10.000 et 20.000 par mm3 mais parfois plus franche.

Pour Dyck et coll., l'existence d'une fièvre et d'une hyperleucocytose est le fait des formes sévères mais nous avons pu constater que leur absence n'est cependant pas synonyme de formes minimes.

- Les signes cliniques, et en particulier la diarrhée qui ne manque jamais, débutent tantôt en cours du traitement antibiotique, tantôt plusieurs jours après celui-là, mais en moyenne 10 jours environ après le début de l'antibiothérapie avec des variations parfois assez importantes allant de 24 heures seulement à 27 jours. Rarement le début se fait en deux temps entrecoupés d'une regression spontanée ou favorisée par le traitement symptomatique des signes initiaux.

- A l'examen physique, l'abdomen est parfois souple et indolore, mais plus souvent il est sensible d'une façon localisée ou diffuse. Une défense de la fosse iliaque droite ou gauche est possible. Assez fréquemment il est retrouvé un météorisme en règle discret.

- Lorsque la diarrhée est profuse, il existe des signes généraux de déshydratation avec parfois aspect toxique grave.

En résumé, le tableau le plus couramment rencontré est celui d'une diarrhée sévère d'apparition brutale, aqueuse et volontiers sanglante, s'accompagnant de crampes abdominales et d'une sensibilité à la palpationnde l'abdomen. Mais tout peut se voir depuis la simple diarrhée faite de quelques selles molles et accompagnée de légères douleurs jusqu'à la diarrhée incontrôlable, aqueuse, sanglante, fébrile avec altération profonde de l'état général et importantes douleurs abdominales.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Résultats et interprétation

-:-

Dans la plupart des observations publiées, il a été pratiqué des coprocultures et des examens parasitologiques des selles. Tous, sans exception, se sont révélés négatifs à l'égard des germes pathogènes, des levures et des parasites. En particulier il n'a jamais été mis en évidence de staphylocoques pathogènes, de proteus ou de pyocyaniques comme dans la classique et exceptionnelle entérocolite pseudomembraneuse.

Les aspects retrouvés à la rectosigmoïdoscopie ne sont pas univoques. Cependant, le plus souvent, ils correspondent à une colite pseudomembraneuse, la muqueuse rectosigmoïdienne étant recouverte d'exsudat ou de plaques saillantes, de I à 10 mm de diamètre environ, de couleur crème, blanc-jaunâtre ou grisâtre, en règle disséminées, laissant entre elles des intervalles de muqueuse congestive, oedémateuse, volontiers friable voire même franchement hémorragique. Les plaques sont parfois confluentes. Rarement la muqueuse est décrite comme granuleuse. Mais il peut exister aussi des ulcérations isolées ou associées aux pseudomembranes. Comme dans notre cas personnel Dyck et coll. signalent dans une de leurs sept observations la présence de pseudopolypes et Stroehlein et coll. publient, parmi d'autres, une

observation où l'endoscopie mettait en évidence de nombreuses saillies polypoïdes de moins d'un centimètre de diamètre qui parsemaient la muqueuse rectosigmoïdienne. Par contre Pittman et coll. dans leurs 16 observations de colite après lincomycine per Os, ne retrouvent jamais de pseudomembranes, d'ulcérations ou de pseudopolypes. Ils ont retrouvé chaque fois une muqueuse qui, dans les cas les moins sévères, était oedémateuse, congestive et légèrement friable, et dans les formes les plus graves était hémorragique. Ces lésions inflammatoires étaient compatibles, d'après les auteurs, avec une colite ulcéreuse ou une colite granulomateuse. A l'opposé, Scott et coll., signalent sept cas de colite pseudomembraneuse après lincomycine parentérale.

Lors de l'examen endoscopique, il a été pratiqué, chez la plupart des malades, une ou plusieurs biopsies : "Inflammation non spécifique" et "colite pseudo-membraneuse typique" sont les résultats les plus habituellement mentionnés. Plus rarement il s'agit d' "ulcérations non spécifiques". Cependant Tedesco et coll. ainsi que Pittman et coll. décrivent avec précision les anomalies rencontrées lors de l'étude histologique. Pour Tedesco qui a rapporté huit observations de sujets atteints de colite pseudomembraneuse après administration de clindamycine ou de lincomycine, les aspects histologiques furent pathognomoniques. En effet il existait un exsudat fait de fibrine et de mucus ainsi que des leucocytes à type de polynucléaires au de mononucléaires dont le nombre était variable, et de cellules nécrotiques adhérentes à la muqueuse colique sous-jacente. Quant

aux cellules caliciformes, elles étaient souvent plus nombreuses que normalement et surtout gonflées de mucus. Il y avait d'autre part des foyers disséminés de nécrose et d'érosion de l'épithélium colique. Enfin la lamina propria était oedémateuse et infiltrée de leucocytes ; la sous-muqueuse congestive et oedémateuse également, mais l'infiltration leucocytaire y était moindre. Pittman et coll. qui, eux, n'ont jamais observé de pseudomembranes dans les cas de colites dont ils font part, retrouvent cependant le même type de modifications au niveau de la muqueuse en particulier l'oedème et l'infiltration leucocytaire, avec, en outre, une extravasation érythrocytaire interglandulaire, sous-épithéliale. Surtout ces derniers auteurs ont pratiqué une étude en microscopie électronique de deux échantillons biopsiques. Ainsi a été mise en évidence une déformation des entérocytes qui prenaient un aspect cuboïde ou même squameux tandis qu'il existait des anomalies structurales remarquables au niveau de leurs microvillosités dont le nombre était peu ou franchement réduit. Nous verrons plus loin l'intérêt étiopathogénique de ces altérations cellulaires.

L'examen radiologique du côlon présente un double intérêt :

- diagnostique quand il précède l'endoscopie
- mais, surtout celui de connaître l'étendue exacte de l'atteinte colique.

Cependant, si certains auteurs effectuent systématiquement un lavement baryté d'autres se contentent de la seule rectosigmoïdoscopie. C'est pourquoi les données radiologiques dont nous allons

rendre compte ne portent que sur la moitié des observations publiées :

- Dans 20 % des cas, le lavement baryté ne montre pas d'anomalies.
- Quand il en existe, on constate que huit fois sur dix, le côlon est atteint dans sa totalité ;
- et que pour le reste, sauf une exception, c'est toujours la partie distale du côlon (rectum et sigmoïde, plus rarement côlon descendant) qui est touchée.

Dans trois observations où la totalité du côlon est atteinte, le maximum des signes observés se situait sur le côlon droit. Enfin, la dernière anse iléale a toujours paru radiologiquement normale.

Les aspects radiographiques réalisés sont assez variés :

- les ulcérations disséminées sont fréquentes
- de même que l'oedème de la muqueuse
- souvent sont retrouvées des images de dentelures ou d'irrégularités marginales
- parfois il s'agit de lacunes à contour irrégulier sans ulcération associée.
- rarement d'images nodulaires ou de pseudopolypes (Sissons et coll.)
- enfin, dans les formes plus sévères il peut exister une dilatation colique.

Dans les publications de Cohen et coll. d'une part et

de Tedesco et coll. d'autre part, les aspects radiologiques ont été tout particulièrement analysés ainsi que leur signification. Pour les premiers auteurs, les aspects réalisés ne sont pas spécifiques d'une colite pseudomembraneuse. En effet dans deux cas, il a été retrouvé des ulcérations coliques diffuses qui suggéraient aussi bien une colite ulcéreuse idiopathique qu'une colite ulcéreuse ischémique, sans écarter également la possibilité d'une étiologie infectieuse. Dans une autre observation où existait une muqueuse d'aspect nodulaire, le premier diagnostic évoqué fut une maladie colique de Crohn et d'autres causes furent discutées telles les lympho- ou réticulosarcomes ainsi qu'une amylose.

A l'opposé, pour Tedesco et coll., il existe dans les formes sévères de la maladie des anomalies radiographiques quasi spécifiques de la colite pseudomembraneuse, à la condition d'un examen radiologique effectué après une bonne préparation en utilisant éventuellement une insufflation modérée après évacuation. Cela doit permettre la mise en évidence de lacunes arrondies ou ovalaires, de 2 à 7 mm de diamètre vues de face, et légèrement saillantes de profil. Ces "défects" correspondent alors exactement aux plaques observées à l'endoscopie. Ainsi en a-t-il été dans trois de leurs observations, sur les neuf publiées, où le côlon était atteint en totalité, parsemé de ces lacunes. Dans les six autres observations de ces auteurs, il fut observé 3 fois des aspects radiologiques très suggestifs de colite pseudomembraneuse et 3 fois des images non spécifiques quoiqu'étendues à tout le côlon.

Il semble donc que, dans certains cas privilégiés, le lavement baryté permette un diagnostic quasi certain de colite pseudomembraneuse, mais le plus souvent, il ne permet pas de préciser le type de colite, d'où l'intérêt irremplaçable de l'examen endoscopique complété de biopsies.

EVOLUTION DE LA COLITE SECONDAIRE A L'ADMINISTRATION DE LINCOMYCINE OU DE CLINDAMYCINE

-:-

L'évolution se fait en règle vers la guérison sans séquelle, soit spontanée après l'arrêt de l'antibiotique en cause, soit favorisée par le traitement dont nous verrons plus loin les modalités.

Cependant, parmi les observations publiées, nous avons dénombré huit décès dont il nous paraît nécessaire de rapporter brièvement le mode de survenue :

- l'un s'est produit au cours d'une septicémie à candida compliquée de coagulation intravasculaire disséminée chez un homme de 61 ans, victime d'une rechute d'infarctus du myocarde. Mais au cours des divers examens pratiqués en vue du bilan de la colite pseudomembraneuse dont il était atteint, il avait été découvert 17 jours avant le décès, un mégacôlon toxique retrouvé lors de l'autopsie.

- Pour la seconde observation faisant état d'un décès, il s'agissait d'une femme de 70 ans, traitée par de l'ACTH par voie intraveineuse pour colite pseudomembraneuse secondaire à l'administration orale de clindamycine. Malgré ce traitement, la

diarrhée devint explosive : il fut alors impossible de compenser les pertes hydroélectrolytiques et protidiques, tandis qu'une gastrite érosive hémorragique vint précipiter l'évolution vers l'issue fatale.

- Sur les huit observations de colites pseudomembraneuses publiées par Scott et coll. il y eut 3 décès. Cependant, dans cette série, les antécédents des malades étaient tous très chargés, le plus souvent cardiaques. Une seule observation est détaillée : celle d'une femme de 62 ans atteinte d'un cancer bronchique pour lequel elle subit une lobectomie. En pré et post-opératoire, on lui administra de la lincomycine par voie parentérale puis orale ; à la suite de quoi survint une diarrhée qui empira rapidement. Le diagnostic de colite pseudo-membraneuse fut prouvé histologiquement. En deux jours, la déshydratation fut si intense qu'il devint impossible de la contrôler et la malade succomba. L'autopsie montra que le côlon était atteint dans sa totalité.

- Enfin Tedesco et coll. ont rapporté trois autres décès sur un total de huit observations de colites pseudomembraneuses secondaires à la clindamycine ou à la lincomycine. Là encore, il s'agissait de patients atteints préalablement de maladies chroniques graves :
    - ainsi cette femme de 85 ans atteinte d'athérosclérose et d'insuffisance cardiaque morte d'embolie pulmonaire alors que la diarrhée avait cessé.

- ou bien cette autre femme de 67 ans, en insuffisance rénale chronique, morte d'un infarctus du myocarde après une séance d'hémodialyse.
- Enfin un dernier décès est survenu chez un homme de 48 ans, porteur d'une leucose aiguë, au cours d'une septicémie, 10 jours après l'arrêt de la lincomycine, alors que la diarrhée cette fois, persistait encore.

Ainsi voit-on d'une part que seuls deux décès semblent directement imputables à la colite pseudomembraneuse par déshydratation incontrôlable, quoique dans la première observation citée, il est difficile de savoir la part exacte de responsabilité du mégacôlon toxique dans la survenue de la mort du malade ; d'autre part qu'il s'agissait toujours de personnes âgées et/ou atteintes antérieurement d'une maladie sévère.

Si l'évolution se fait généralement vers la guérison, celle-ci s'obtient cependant parfois au prix de complications dont les conséquences peuvent être très graves, car définitives :

- Wise et coll. rapportent en effet une observation de colite pseudo-membraneuse compliquée de choc avec un important météorisme abdominal devant lequel l'indication d'une laparotomie exploratrice fut portée. Il fut alors pratiqué une colecto-

mie totale avec iléostomie. L'examen histologique retrouva des zones de nécrose de la muqueuse colique et de la musculaire propria.

- Scott et coll. citent l'observation d'une colite pseudo-membraneuse qui se termina par une colectomie subtotale.

- Viteri et coll. publient l'observation d'une jeune femme de 32 ans, enceinte de 6 mois, chez qui une laparotomie exploratrice a été pratiquée du fait de l'importance des symptomes. Le surlendemain, le travail se déclencha et naquit un prématuré qui n'a pas survécu.

Ces mêmes auteurs font part de la survenue d'une perforation colique objectivée par un pneumopéritoine radiologique chez une femme de 63 ans. L'intervention fut rejetée en raison de la gravité de l'état général de la patiente. L'évolution se fit néanmoins vers la guérison complète. Notons que 15 jours après cette perforation, un lavement baryté fut effectué et montra des ulcérations muqueuses diffuses sur la totalité du côlon. Grâce à cet examen, les auteurs ont pu situer la cicatrice de la perforation à la partie moyenne du côlon descendant.

Nous terminerons ce chapitre concernant les complications sur une observation de Wilkinson qui signale, chez une femme de 39 ans, atteinte de colite pseudo-membraneuse secondaire à la prise de clindamycine pour une acné, deux rechutes en 9 mois

mie totale avec iléostomie. L'examen histologique retrouva des zones de nécrose de la muqueuse colique et de la musculaire propria.

- Scott et coll. citent l'observation d'une colite pseudo-membraneuse qui se termina par une colectomie subtotale.

- Viteri et coll. publient l'observation d'une jeune femme de 32 ans, enceinte de 6 mois, chez qui une laparotomie exploratrice a été pratiquée du fait de l'importance des symptomes. Le surlendemain, le travail se déclencha et naquit un prématuré qui n'a pas survécu.

Ces mêmes auteurs font part de la survenue d'une perforation colique objectivée par un pneumopéritoine radiologique chez une femme de 63 ans. L'intervention fut rejetée en raison de la gravité de l'état général de la patiente. L'évolution se fit néanmoins vers la guérison complète. Notons que 15 jours après cette perforation, un lavement baryté fut effectué et montra des ulcérations muqueuses diffuses sur la totalité du côlon. Grâce à cet examen, les auteurs ont pu situer la cicatrice de la perforation à la partie moyenne du côlon descendant.

Nous terminerons ce chapitre concernant les complications sur une observation de Wilkinson qui signale, chez une femme de 39 ans, atteinte de colite pseudo-membraneuse secondaire à la prise de clindamycine pour une acné, deux rechutes en 9 mois

bien que la réponse fut excellente au premier traitement et en l'absence de nouvelle absorption d'antibiotique.

Malgré cette énumération de décès et de complications, il ne faut cependant pas oublier que, dans la majorité des cas et même dans tous les cas en l'absence d'antécédents chargés ou d'un âge trop avancé, l'évolution, certes volontiers prolongée plusieurs semaines, quatre à cinq en moyenne, avec ou sans traitement, demeure heureusement simple et aboutit répétons-le, à une guérison apparemment totale et sans séquelle, avec disparition complète des différentes lésions endoscopiques ou radiologiques. Le recul pour affirmer cette guérison varie, selon les observations publiées, de plusieurs mois à trois ans.

TRAITEMENT

-:-

L'attitude thérapeutique est fonction de la gravité des symptômes et de l'atteinte colique ainsi que des préférences des auteurs. Le dénominateur commun du traitement étant l'arrêt immédiat de l'antibiotique en cause. En cas de diarrhée modérée, les auteurs s'accordent généralement pour en rester là, en s'aidant éventuellement du diphénoxylate et d'un régime à type de diète lactée. Si la colite est plus grave, beaucoup préconisent l'emploi de lavements à l'hydrocortisone, 2 fois par jour pendant une semaine, puis une fois par jour la semaine suivante, associés à la Salazosulfapyridine per Os qui paraît d'un bon appoint.

Dans les colites sévères, outre ce traitement, il est nécessaire de recourir aux corticoïdes per Os (Prednisone) ou à l'hydrocortisone ou à l'ACTH par voie intraveineuse et, naturellement, à la rééquilibration hydroélectrolytique. Certains auteurs prescrivent également dans ces formes sévères un antibiotique type Keflin, tels Viteri et coll. qui, par ailleurs, doutent de l'efficacité de la corticothérapie sur l'évolution de la colite.

Quoiqu'il en soit, au décours du traitement, après disparition de tout symptôme en particulier de la diarrhée, il est

préférable de pratiquer au moins une fois un examen endoscopique et/ou un lavement baryté de contrôle et de suivre régulièrement ces patients afin de s'assurer de l'absence de toute colite ulcéreuse chronique ou de maladie de Crohn.

Avant d'aborder le problème de l'étiopathogénie de ces colites iatrogènes, nous dirons encore un mot sur leur taux de survenue. D'après le laboratoire commercialisant la lincomycine et la clindamycine, le taux de colites secondaires à l'administration de ces deux antibiotiques serait de 1 fois sur 100.000 cures. Mais ce chiffre apparaît très contestable si l'on se réfère à la publication de Scott et coll. qui en ont observées six dans les sept mois qui suivirent l'introduction de la lincomycine en Nouvelle-Zélande. Surtout Tedesco et coll. dans un travail non encore publié, ont mené une étude chez 200 patients à qui ils prescrirent la clindamycine. Les résultats furent les suivants :

- 20 % des patients eurent une diarrhée simple
- 10 % une colite pseudomembraneuse affirmée par l'endoscopie mais aboutissant toujours à la guérison en moins d'une semaine quand la clindamycine est aussitôt arrêtée.

ETIOPATHOGENIE

-:-

On ne peut actuellement que formuler des hypothèses sur l'étiopathogénie de la colite aiguë en règle pseudomembraneuse secondaire à l'administration de lincomycine ou de son dérivé la clindamycine.

Néanmoins, on peut d'emblée écarter une origine infectieuse ; dans toutes les observations publiées, les auteurs insistent sur l'absence de germes pathogènes, en particulier de staphylocoques dorés aux coprocultures. De même on note l'absence constante de levures ou de parasites. L'absence d'un développement de microorganismes est confirmée par la négativité des cultures des exsudats prélevés directement dans la lumière colique lors de la rectosigmoïdoscopie ; surtout, en microscopie optique et électronique, il n'a pas été observé de germes dans les prélèvements de muqueuse colique comme l'ont rapporté Pittman et coll. Un mécanisme allergique a également été envisagé mais il est peu probable. En effet, il s'agit toujours ou presque de sujets n'ayant jamais reçu auparavant un de ces deux antibiotiques en cause et ne présentant pas, pour la plupart, d'antécédents allergiques, ni de manifestations allergiques contemporaines à la diarrhée tels une éosinophilie, des rashs cutanés

un oedème de Quincke, une dyspnée asthmatiforme, etc... Du reste, des études ont montré l'absence d'antigénicité de la lincomycine.

Par contre, pour Pittman et coll., un effet toxique direct de la lincomycine ou de son ou ses métabolites sur la muqueuse colique serait possible. Pour expliquer cette toxicité, les auteurs se placent dans le cas où la lincomycine est administrée par voie orale, comme dans leurs propres observations, mais il nous semble comme nous le verrons, que cette démonstration reste valable pour la voie parentérale.

Pittman et coll. rappellent tout d'abord que la lincomycine est peu absorbée par la muqueuse intestinale chez l'homme et qu'elle est excrétée dans la bile sous forme active. La conséquence en est qu'une grande quantité de l'antibiotique ingéré atteint le côlon. Or, présente en grande concentration, il serait possible que la lincomycine (ou ses métabolites) pénètre les entérocytes et interfère dans la synthèse des protéines d'une façon semblable à son mode d'action sur les bactéries. Il a été, en effet, démontré que cet antibiotique se lie à la subunité 50 S des ribosomes bactériens et inhibe ainsi la synthèse des chaînes peptidiques en bloquant une enzyme nécessaire à celle-là : la transférase ribosomiale. Cela aurait pour effet, si l'on admet un mode d'action identique sur la cellule colique, la perte de son intégrité, en particulier au niveau de la membrane microvillositaire. Rappelons qu'il a été observé en microscopie électronique une diminution parfois prononcée du nombre des micro-

villosités. Par là même, il y aurait alors altération de la fonction cellulaire se traduisant cliniquement soit par une simple diarrhée, soit par une véritable colite si l'atteinte est plus grave.

D'autre part, la diarrhée induite par cet antibiotique paraît bien être uniquement d'origine colique, non pas tant par l'absence apparente de lésion de l'intestin grêle ou du moins de la dernière anse lors du lavement baryté, que surtout par une étude qui a permis de mesurer la fonction du grêle et le débit iléal après administration par voie orale de lincomycine chez quatre malades porteurs d'une iléostomie. Cette expérience n'a révélé aucun dysfonctionnement de l'intestin grêle.

Le taux plus élevé de diarrhée induite par la lincomycine prescrite per Os comparé à celui des autres antibiotiques, s'expliquerait par sa moins bonne absorption intestinale. En effet, le chloramphénicol est par exemple absorbé à plus de 80 %. En outre cet antibiotique étant hydrolysé puis conjugué dans le foie, seule sa forme inactive est excrétée dans la bile. Par conséquent une quantité relativement faible de chloramphénicol parvient au contact de la muqueuse colique sous sa forme active.

Pour expliquer la toxicité colique de la lincomycine administrée par voie parentérale, il suffit d'admettre que, excrété dans la bile sous forme active et mal absorbé par l'intestin

grêle, cet antibiotique parvient dans la lumière colique à une concentration encore assez élevée pour exercer son pouvoir toxique sur les entérocytes.

Mais si cette hypothèse était juste, la clindamycine dont l'absorption est meilleure, devrait entraîner moins souvent des complications coliques graves que la lincomycine. Or apparemment il n'en est rien.

CONCLUSIONS

-:-

Ainsi de nombreuses observations de colites parfois sévères, secondaires à la prescription de lincomycine ou de clindamycine ont été rapportées. Leur fréquence semble en effet très élevée (10 % d'après une étude de Tedesco) alors même que les doses standard sont respectées.

Le tableau clinique réalisé est semblable à celui d'une poussée aiguë de colite ulcéreuse :

- la diarrhée est en effet constante et sévère, aqueuse avec volontiers présence de mucus et de sang.
- elle s'accompagne de crampes abdominales
- éventuellement de la fièvre et une hyperleucocytose (le fait surtout des formes graves)
- l'examen physique ne retrouve guère qu'un balonnement et une sensibilité abdominale. Cependant en cas de diarrhée profuse viennent s'ajouter des signes de déshydratation qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

Les coprocultures et examens parasitologiques sont toujours négatifs. Le lavement baryté montre fréquemment des anomalies importantes touchant généralement l'ensemble du côlon et pouvant réaliser des ulcérations avec oedème, des lacunes, voire

des images nodulaires. La dernière anse iléale est constamment normale.

La rectosigmoïdoscopie permet de mettre en évidence :

- le plus souvent des pseudomembranes disséminées, laissant entre elles des intervalles de muqueuse congestive et friable
- parfois il s'agit d'ulcération ou plus rarement encore de pseudopolypes.

L'endoscopie permet aussi la biopsie :

- de l'exsudat fait essentiellement de mucus, de fibrine et de polynucléaires
- de la muqueuse et de la sous-muqueuse habituellement oedémateuses et infiltrées de leucocytes.

Parmi les hypothèses étiopathogéniques de ces colites iatrogènes en règle pseudomembraneuses, on peut exclure une origine infectieuse ainsi que probablement une origine allergique ; par contre un effet toxique direct sur la muqueuse colique, de la lincomycine est possible mais non encore prouvée.

Quant à l'évolution clinique, si elle se fait généralement vers la guérison totale et sans séquelle, il n'en est pas toujours ainsi :

- sur les 70 observations publiées, nous avons dénombré 8 décès mais seuls 2 d'entre eux semblent directement imputables à la colite pseudomembraneuse.

- des complications peuvent survenir obligeant parfois à pratiquer une colectomie totale ou subtotale.

Cela nous amène, comme la plupart des auteurs cités, à conseiller un emploi prudent de ces antibiotiques en les réservant aux infections graves à bactéries anaérobies et aux infections osseuses staphylococciques, donc de ne pas les utiliser pour la prophylaxie ou le traitement d'infections mineures.

-:-

Vu
Le Président:
Signé : C. BETOURNE

Vu
Le Doyen :
Signé : C. BETOURNE

Vu et permis d'imprimer :
Le Président de l'Université René Descartes
Signé : Jean FREZAL

BIBLIOGRAPHIE

-:-

COHEN L.E., SMITH C.J., PISTER J.D., WELLS R.F.

Clindamycin (cleocin) colitis.

Am. J. Roentgenol. radium ther. nucl. med., 121 (2) : 301-4, Jun. 74.

COHEN L.E., Mc NEILL C.J., WELLS R.F.

Clindamycin-associated colitis

JAMA 223 (12) : 1379-80, 19 Mar. 73.

DEFORD J.W., DALY J.J., COOPER A.D., MOLINARO J.R.

Letter : gastrointestinal manifestations of adverse drug reactions : clindamycin.

Am. J. Dig. Dis., 19 (6) : 581, Jun. 74.

DYCK W.P., VITELI A.L., HOWARD P.H.

Letter : lincomycin, clindamycin and colitis.

Lancet I (851) : 272-3, 16 Feb. 74.

HUBBARD W.N.

Letter clindamycin and pseudomembranous colitis.

Lancet, p. 172, 2 Feb. 74.

MANASHIL G.B., KERN J.A.

Non specific colitis following oral lincomycin therapy.

Am. J. Gastroent. 60 (4) : 394-9, Oct. 73

PITTMAN F.E., PITTMAN J.C., HUMPHREY C.D.

Colitis following oral lincomycin therapy.

Arch. Intern. Med., 134 (2) : 368-72, Aug. 74.

PITTMAN F.E., PITTMAN J.C., HUMPHREY C.D.

Lincomycin and pseudomembranous colitis.

Lancet, p. 451-2, 16 Mar. 74.

SCOTT A.J., NICHOLSON G.I., KERR A.R.

Lincomycin as a cause of pseudo-membranous colitis.

Lancet 2 (840) : 1232-4, 1 déc. 73.

SHIMKIN P.M., LINK R.J.

Pseudomembranous colitis : a consideration in the barium enema differential diagnosis of acute generalized ulcerative colitis.

Br. J. Radiol. 46 (546) : 437-9, Jun. 73.

SISSONS J.G.P., BOULTON-JONES J.M., PETERS D.K.

Clindamycin and pseudomembranous colitis.

Lancet p. 172, 2 Feb. 74.

SNEDDON J.

Lincomycin, clindamycin and colitis.

Lancet p. 221, 9 féb. 74.

STANLEY R.J., MELSON G.L., TEDESCO F.J.

The spectrum of radiographic findings in antibiotic-related pseudomembranous colitis.

Radiology III (3) : 519-24, Jun. 74.

STROEHLEIN J.R., HOFFMAN H.N., SEDLACK R.E., NEWCOMER A.D.

Letter : lincomycin, clindamycin and colitis.

Lancet, p. 221, 9 Feb. 74.

STROEHLEIN J.R., SEDLACK R.E., GHOFFMAN H.N., NEWCOMER A.D.

Clindamycin associated colitis.

Mayo Clin. Proc. 49 (4) : 240-3, Apr. 74.

TEDESCO F.J. et al.

Annals of Internal medicine, in press.

TEDESCO F.J., STANLEY R.J., ALPERS D.H.

Diagnostic features of clindamycin-associated pseudomembranous colitis.

N. Engl. J. Med. 290 (15) : 841-3, II, Apr. 74.

TEMPERLEY J.M.

Lincomycin, clindamycin, and colitis.

Lancet, p. 221, 9 Feb. 74.

VITERI A.L., HOWARD P.H., DYCK W.P.

The spectrum of lincomycin-clindamycin colitis.

Gastroenterology 66) (6) : 1137-44, Jun. 74.

WELLS R.F., COHEN L.E., McNEILL C.J.

Letter : clindamycin and pseudomembranous colitis.

Lancet I (846) : 66, 12 Jan. 74.

WILKINSON S.P.

Letter : clindamycin and colitis.

Lancet I (854) : 415, 9 Mar 74.

WISE R., TUDWAY A.J., PELTA D.E.

Letter : clindamycin and pseudomembranous colitis.

Lancet I (862) : 878-9, 4 May 74.

WOLFE M.S.

Letter : clindamycin-associated colitis.

JAMA 229 (3) : 266-7, 15 Jul. 74.

-:-

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-